

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juni 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/050648 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 295/10

(74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2003/000092

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2003 (31.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
A 1823/2002 5. Dezember 2002 (05.12.2002) AT

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG [AT/AT]; Boltzmanngasse 11, A-1090 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): CZOLLNER, Laszlo [AT/AT]; Wiener Neustädter Strasse 28, A-2490 Ebenfurth (AT). KÄLZ, Beate [AT/AT]; Gartengasse 21/5, A-7035 Steinbrunn (AT). ROTHENBURGER, Jan [AT/AT]; Wiener Strasse 80B/44, A-2604 Theresienfeld (AT). WELZIG, Stefan [AT/AT]; Boerhaavegasse 8A/2/6.17, A-1030 Wien (AT).

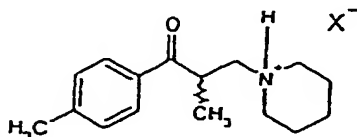
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SALTS OF TOLPERISONE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON SALZEN DES TOLPERISON



(I)

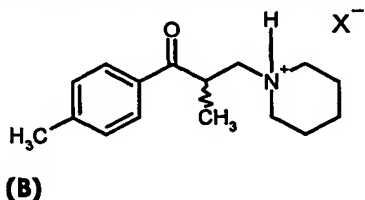
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing an addition salt of 2,4'-dimethyl-3-piperidino-propiofenone (tolperisone) with a pharmaceutically acceptable acid, of formula (I). According to the invention, 4-methylpropiophenone is reacted with piperidine hydrochloride and 1,2-dioxolane in the presence of an acid serving as a catalyst, and the tolperisone obtained in the form of an acid addition salt is separated by filtering after the reaction mixture has cooled down.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel (I) bei dem 4-Methylpropiophenon mit Piperidin-Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

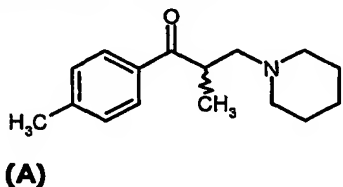
WO 2004/050648 A1

Verfahren zum Herstellen von Salzen des Tolperison

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Salzen und Hydraten von Tolperison durch Addition organischer und anorganischer Säuren mit der allgemeinen Formel B:



Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskelrelaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidinpropioiphenon mit der Summenformel $C_{16}H_{23}NO$. Tolperison ist ein muskelentspannendes Mittel (Muskelrelaxans), das an Bedeutung gewinnt, mit der nachstehenden Formel A



15 Hauptindikationen von Tolperison sind Erkrankungen, die mit schmerzhaften Muskelverspannungen einhergehen, z.B. Wirbelsäulensyndrome, muskuläre Schmerzen bei degenerativen Erkrankungen, berufs- und sportbedingte Überlastungssyndrome und das Fibromyalgiesyndrom.

20 Ein Vorteil der Behandlung mit Tolperison ist, dass auch funktionelle Parameter, wie z.B. die Mobilität des Patienten, verbessert werden. Patienten mit langfristiger Einnahme von Tolperison haben durch das Fehlen zentraler Nebenwirkungen in der Regel ein gutes therapeutisches Verhältnis und die zum Therapieerfolg notwendige Vertrauensbasis zum weiteren Einsatz dieses Medikaments.

25 Tolperison und dessen Salze mit den allgemeinen Formeln A und B sind bekannt und können auf verschiedenen chemischen Wegen hergestellt werden. Die bekannten Verfahren haben den Nachteil, dass sie auf Grund niedriger Ausbeuten, oder kommerziell nicht erhältlicher Ausgangsmaterialien, sowie auf Grund komplizierter Reaktionsbedingungen im Industriemaßstab nur schwer durchführbar sind.

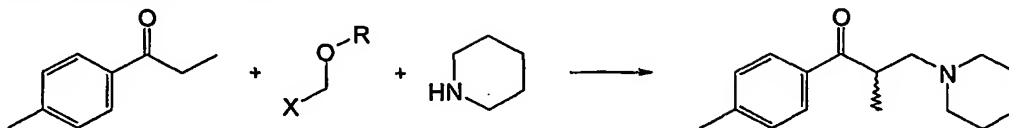
30

J. Labelled Cpd. Radiopharm 42, 1125-1134 (1999)

Um radioaktiv markiertes Tolperison herstellen zu können, schagten Ditré und Fels einen Syntheseweg ausgehend von 4'-Methylacetophenon und Paraformaldehyd vor. Die

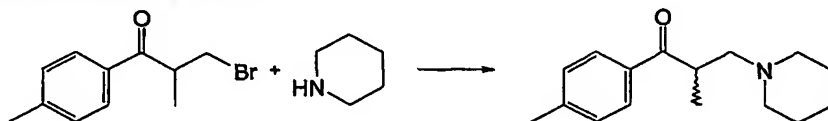
mehrstufige Synthese führt zu einem Substanzgemisch und Tolperison kann nur durch Säulenchromatographie isoliert werden.

Jap. Pat. 04005283 A2 19920109



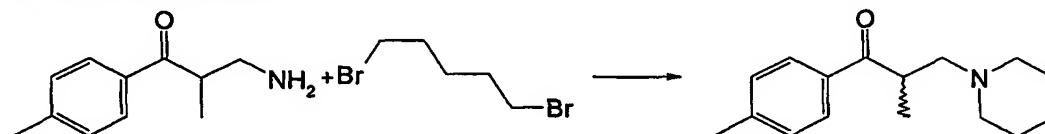
- 5 Nachteile dieses Verfahrens sind die mehrstufige Synthese, das Zwischenprodukt muß isoliert und gereinigt werden.

Jap. Pat. 54032480 19790309



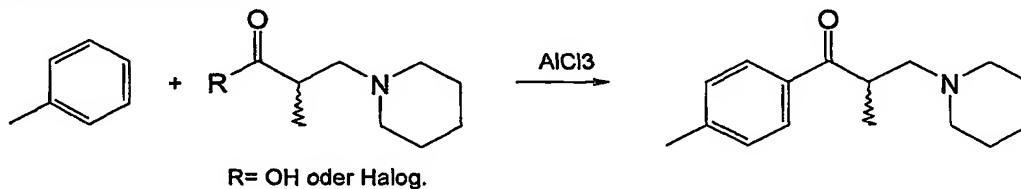
- 10 Die Herstellung des Halogen-Derivates ist aufwändig und teuer.

Jap. Pat. 54036274 19790316



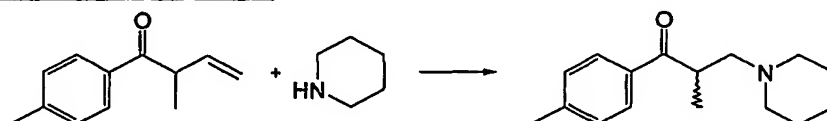
- 15 Dieser Syntheseweg geht von teuren Ausgangsmaterialien aus und es entstehen mehreren Nebenprodukte (wg. Dibrompentan).

Jap. Pat. 54030178 19790306



- 20 Das zu diesem Syntheseweg benötigte Ausgangsmaterial muss über mehrere Stufen hergestellt werden. Desweiteren muss unter Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet werden um die Hydrolyse von Aluminiumtrichlorid zu vermeiden.

Jap. Pat. 54027571 19790301

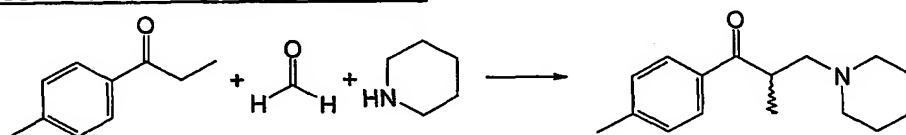


Dieser Syntheseweg geht von teuren Ausgangsmaterialien aus und es entstehen mehreren Nebenprodukte (wg. Vinylverbindung).

Chem. Pharm. Bull. 42, 1676 (1994):

- 5 Kazuharu et al. beschrieben in Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1676 (1994) die Herstellung von Tolperison durch Mannich-Reaktion. Die publizierten Ausbeuten sind zwar relativ hoch, durch die wässrige Extraktion bilden sich allerdings mehrere Nebenprodukte. Nachteilig und teuer ist die mehrstufige Aufarbeitung, da die Substanz zunächst in öliger Form und erst anschließend als Hydrochlorid isoliert wird.

10 **RO 75-83082 19750804 (CAN 98: 125629)**



- 15 Die Anwendung von Formaldehyd in nicht geschützter Form hat mehrere Nachteile, wie Wasser in Reaktionsgemisch, hohe Toxizität (IHL-TCLO HMN 17 mg/m³/30m; ORL-RAT LD50 100 mg kg⁻¹) oder Bildung von sehr schwer löslichem Paraformaldehyd.

Jap. Pat. 20,390 (1965)

- 20 Matatsugu et al. veröffentlichten eine Methode zur Herstellung von Tolperison ausgehend von Paraformaldehyd in einer Mischung aus Nitromethan : Ethanol : Toluol (40:5,5:11) unter Verwendung von wässriger Salzsäure. Die angegebene Reaktionsführung ergibt ein Konglomerat und das Arbeiten mit Nitromethan ist aufgrund seiner Gefährlichkeit teuer.

Hung. Pat. 144,997 (1956)

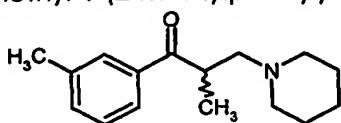
- 25 Nádor et al. beschreiben ein großtechnisches Verfahren zur Herstellung von Tolperison unter Verwendung von mit gasförmigem Formaldehyd gesättigten Ethanol. Dieses Verfahren führt zwar sofort zu Tolperison Hydrochlorid, die Ausbeuten sind aber niedrig und das Arbeiten mit gasförmigem Formaldehyd ist aufgrund seiner Gefährlichkeit teuer.

Unter unerwünschten Isomeren sind insbesondere gemeint:

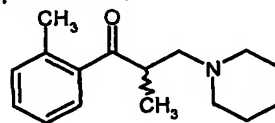
30

(C): 2-Methyl-1-(3-methylphenyl)-3-piperidin-1-ylpropan-1-on;

(D): 2-Methyl-1-(2-methylphenyl)-3-piperidin-1-ylpropan-1-on;



(C)



(D)

Ausgehend von der Synthesemethode und der Qualität (Reinheit) der eingesetzten Ausgangsstoffe sind bisher folgende Verunreinigungen des Endproduktes (Tolperison) möglich:

Bezeichnung	Chemischer Name	Chemische Struktur
Piperidine HCl	piperidine hydrochloride	
C	2-methyl-1-(3-methylphenyl)-3-(1-piperidinyl)-propanone hydrochloride 3-tolperisone hydrochloride	
4-MPP	1-(4-methylphenyl)-propanone 4-methylpropiophenone	
E	2-methyl-1-(4-methylphenyl)-propenone	
D	2-methyl-1-(2-methylphenyl)-3-(1-piperidinyl)-propanone hydrochloride 2-tolperisone hydrochloride	

25

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes, in technischem Maßstab durchführbares Verfahren zum Herstellen von Tolperison mit verbesserter Reinheit und dessen Salzen zu entwickeln, ohne dass die Nachteile der bekannten Synthesewege auftreten.

26

30

Gelöst wird diese Aufgabe mit einem Verfahren, das die Merkmale von Patentanspruch 1 aufweist.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahren sind Gegenstand der Unteransprüche.

35

Mit den nachstehend beschriebenen analytischen Methoden können diese Verunreinigungen bis in einen Grenzbereich von 0,1% nachgewiesen werden.

40

1.1. Methode 1: Prüfung Gehalt Tolperison und Verunreinigungen 3-Tolperison (C), 4-Methylpropiofenon (4-MPP) und Vinylketon (E):

Die Bestimmung des Gehaltes von Tolperison und den genannten Verunreinigungen erfolgt mittels Messung gegen externe Standards auf einem HPLC System mit UV-Detektion. Die stationäre Phase besteht aus einem funktionalisierten Polysaccharid. Als mobile Phase wird ein binäres System aus Borat-Puffer und einem organischen Modifier (Acetonitril) verwendet.

1.2. Methode 2: Prüfung Gehalt 2-Tolperison (D):

Zur Bestimmung des Gehaltes von 2-Tolperison wird ebenfalls ein HPLC System mit UV-Detektion verwendet. Die stationäre Phase ist ein auf Silikat gebundenes Calixaren. Als mobile Phase wird eine Mischung aus Phosphat – Puffer und Methanol verwendet.

1.3. Methode 3: Prüfung Gehalt Piperidine Hydrochlorid:

Zur Bestimmung von Piperidin HCl wird eine quantitative LC/MS Methode verwendet. Die stationäre Phase besteht aus octadecysilyliertem Kieselgel. Die binären mobile Phase enthält Trichloressigsäure und Methanol.

Mit den beschriebenen Methoden können auch die Verbindungen C und D nachgewiesen (bestimmt) werden, obwohl sich diese Stellungsisomere in ihren chemischen Eigenschaften kaum von Tolperison unterscheiden und daher schwer voneinander zu trennen sind.

Bisher wurde zur Gehaltsbestimmung von Tolperison eine titrimetische Methode verwendet (Pharm. Jap. XI), mit der nur die Summe der Verbindungen B, C und D erfasst werden kann.

Durch die neue HPLC-Methode zum Bestimmen von Tolperison, 2-Tolperison, 3-Tolperison und den übrigen Verunreinigungen und der LC/MS-Methode zum Bestimmen von Piperidin Hydrochlorid, sind die Probleme der bekannten Analysen beseitigt.

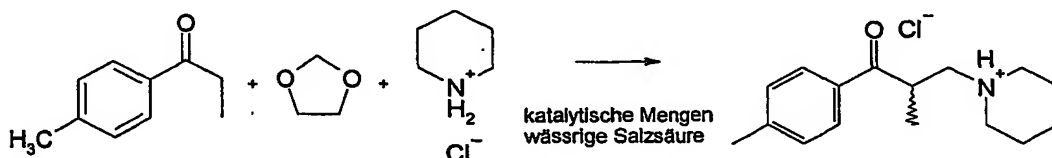
Mit diesen Analysenverfahren wurde die Reinheit von erfindungsgemäß hergestelltem Tolperison und von Tolperison in auf dem Markt befindlichen Präparaten bestimmt.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Charge	2-Tolperison	3-Tolperison	Pipendin	Vinylketon	4-MPP
Mydeton 50 mg Tabl.von Gedeon Richter	0.3 %	0.8 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Mydeton 150 mg Tabl. von Gedeon Richter	0.6 %	1.2 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Mydocalm 50 mg Tabl von Strathmann	0.6 %	1.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Tolperison Erfindung	< 0.05 %	0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

10 Die in der Tabelle zusammengefassten Analysen zeigen, dass Tolperison in auf dem Markt befindlichen Produkte in seinem Reinheitsprofil, besonders im Gehalt an Stellungsisomeren, deutlich schlechter ist, als das gemäß der vorliegenden Erfindung erhältliche Tolperison und damit nicht den aktuellen Richtlinien der europäischen Behörden entsprechen.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Synthese von Tolperison lässt sich wie folgt wiedergeben:



20 Als Ausgangsmaterial werden 4-Methylpropiophenon, Piperidin Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan als Reaktionspartner und letzteres in einer bevorzugten Ausführungsform auch als Lösungsmittel eingesetzt.

Das Verwenden von 1,2-Dioxolan an Stelle von Formaldehyd und die hohe Ausbeute nach der direkten Isolierung von Tolperison machen die einstufige Reaktion auch im Industriemaßstab wirtschaftlich.

25 Vorteilhaft bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist, dass das eingesetzte 4-Methylpropiophenon mit bis zu 5 % 3-Methylpropiophenon und bis zu 2 % 2-Methylpropiophenon verunreinigt sein darf, und mit dem erfindungsgemäßen Verfahren dennoch die nötige Endproduktreinheit erlangt wird.

30 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Herstellen von Salzen von Tolperison der Formel B kann in einer Ausführungsform für die in 1,2-Dioxolan durchgeführte Aminomethylierung wässrige Salzsäure in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Dadurch kann das Endprodukt durch Zugabe von Ethylacetat und tert.-Butyl-methylether als leicht abtrennbares Salz des Tolperisons, gemäß allgemeiner Formel B beispielsweise als Chlorid (X = Cl) hergestellt und aus dem Reaktionsgemisch durch Fällung abgetrennt werden kann.

Das abgetrennte Salz von Tolperison besitzt bereits hohe Reinheit und ein günstiges Verunreinigungsprofil, kann jedoch bei Bedarf z.B. durch weiteres Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

- 5 Insgesamt ist das Verfahren der Erfindung auch zur Durchführung im Industriemaßstab geeignet, da ein Reinigungsschritt mittels Salzfällung auch in industriellem Maßstab nur einen geringen Aufwand darstellt. Das Verfahren der Erfindung lässt sich auch automatisiert ausführen.

- 10 Das Verfahren der Erfindung erlaubt das Herstellen von Salzen von Tolperison durch Addition von für die Pharmazie geeigneter Säuren, Bevorzugte Säuren sind Mineralsäuren, und hier insbesondere die Salzsäure.

Vorteilhafte erfindungsgemäße Verfahrensvarianten werden anhand der folgenden, Beispiele näher erläutert:

- 15 Beispiel 1:

Herstellung von Tolperison-Hydrochlorid

- 20 In einem 3-L-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Kalziumchloridrohr, Argoneinleitrohr und Rührer werden 200 ml 1,3-Dioxolan und 146,2 ml 4-Methylpropiophenon vorgelegt und mit 100 g Piperidin Hydrochlorid und 4,0 ml 33%iger wässriger Salzsäure versetzt. Der Pulvertrichter wird mit 20 ml 1,3-Dioxolan nachgewaschen, der Rührer eingeschaltet und das Reaktionsgefäß verschlossen. Die Reaktionsmischung wird einmal mit Argon gespült und bei 100 - 105°C
- 25 Badtemperatur (83 - 86°C Innentemperatur) gerührt. Der weiße Niederschlag löst sich nach etwa 15 - 16 Stunden auf. Nach 18 - 20 Stunden zeigt das Dünnschichtchromatogramm kein Piperidin mehr. Nach 24 Stunden wird die Heizung ausgeschaltet, das Ölbad entfernt, unter heftigen Rühren die klare Reaktionslösung noch warm mit 800 ml Ethylacetat versetzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 400 ml Methyl-tert.-Butylether (MTBE) versetzt. Der ausgefallene
- 30 Niederschlag wird bei 0 bis 10 °C weitere 2 Stunden gerührt, über eine Glasnutsche PO-3 abfiltriert und der Niederschlag zweimal mit je 200 ml MTBE nachgewaschen. Die Substanz wird im Vakuumtrockenschrank bei 75 - 80°C und 20 - 40mbar 16 bis 24 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 206,5 g (89,1 %, berechnet auf Piperidin Hydrochlorid) farbloses Pulver

Smp.: 169 °C

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
169°C	0.22 %	0.30 %	98.0 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 2: Reinigung von Tolperison-Hydrochlorid

In einen 500ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 58,0 g Tolperison vorgelegt und mit 87 ml Isopropylalkohol versetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zum Siedepunkt erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Die warme Reaktionslösung wird mit 261 ml MTBE versetzt und unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur 14 - 18 Stunden gerührt, auf 5 - 10°C gekühlt und nach 2 - 3 Stunden Rühren abfiltriert. Der Niederschlag wird zweimal mit je 80 ml MTBE nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 55 - 60°C und 30 - 50mbar 14 bis 24 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 48,0 g (82,9 %) farblose Substanz

Smp.: 171 °C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
171°C	< 0.05 %	0.16 %	98.9 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 3:

20 Industrielle Herstellung von Tolperison-Hydrochlorid

75 kg Piperidin Hydrochlorid und 105 kg 4-Methylpropiophenon werden in 180 kg 1,3-Dioxolan und 12 kg Salzsäure bei 90°C unter Stickstoffatmosphäre für 7 bis 20 Stunden erhitzt. Durch Zugabe von 500 kg Ethylacetat und 440 kg MTBE bei erhöhter Temperatur (40 - 80°C) wird eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest - Flüssig - Trennung wird das feuchte Produkt bei 60 - 80°C im Vakuum (200 - 500 mbar) über 12 - 24 Stunden getrocknet, wodurch 140 kg (81,5 %) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp: 170°C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
170°C	0.47	0.36	97.8	0.9 %	< 0.05 %	< 0.05 %

5 Beispiel 4: Großtechnisches Umkristallisieren von Tolperison-Hydrochlorid

60 kg Tolperison (aus Beispiel 3) werden in 410 kg 2-Butanon und 71 kg Isopropanol unter Stickstoffatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Nach einer optionalen Heißfiltration wird durch Abkühlen eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest - Flüssig - Trennung wird das feuchte Produkt bei 60 - 80°C im Vakuum (200 - 500 mbar) über 12 - 24 Stunden getrocknet, wodurch 45 kg (75%) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp.: 173°C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
173°C	< 0.05 %	0.14 %	98.5 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 5: Industrielle Herstellung von Tolperison-Hydrochlorid

107 kg Piperidin-Hydrochlorid und 150 kg 4-Methylpropionphenon werden in 159 kg 1,3-Dioxolan und 107 L Salzsäure bei 90°C unter Stickstoffatmosphäre für 7 bis 20 Stunden erhitzt. Durch Zugabe von 783 kg Ethylacetat und 322 kg Methyl-tert.-Butylether bei erhöhter Temperatur (40-80°C) wird eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest-Flüssig-Trennung wird das feuchte Produkt bei 60-80°C im Vakuum (200-500 mbar) über 12-24 Stunden getrocknet, wodurch 200 kg (81,5%) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp.: 170°C

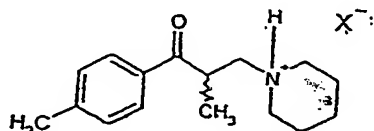
Beispiel 6: Großtechnisches Umkristallisieren von Tolperison-Hydrochlorid

190 kg Tolperison (aus Beispiel 5) werden in 1300 kg 2-Butanon und 224 kg Isopropanol unter Stickstoffatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Nach einer optimalen Heißfiltration wird durch Abkühlen eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest-Flüssig-Trennung wird das feuchte Produkt bei 60-80°C im Vakuum (200-500 mbar) über 12-24 Stunden getrocknet, wodurch 143 kg (75%) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp.: 173°C

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt dargestellt werden:

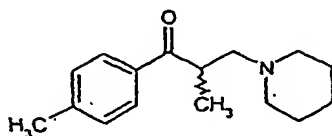
Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel



bei dem 4-Methylpropiophenon mit Piperidin-Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

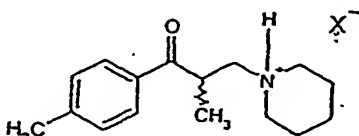
Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von einem Additionssatz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison), der Formel (A)



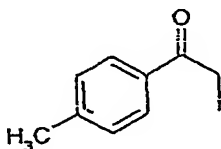
(A)

mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel (B)

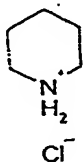


(B)

, dadurch gekennzeichnet, daß 4-Methylpropiophenon der Formel



mit Piperidin-Hydrochlorid der Formel



und 1,2-Dioxolan der Formel



in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssatz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, insbesondere wässriger Salzsäure, ausgeführt wird.

5 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem Lösungsmittel ausgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in 1,2-Dioxolan als Lösungsmittel in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 6, vorzugsweise 3,6 mol/lit. Durchgeführt wird.

10

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das erhaltene Tolperison mit einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, in das Additionssalz übergeführt wird.

15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Tolperison als Additionssalz durch Zugabe von wenigstens einem Gegenlösungsmittel, wie Ethylacetat und Methyl-tert.-butyl-ether, aus dem Reaktionsgemisch gefällt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 03/00092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUMITA K ET AL: "A MODIFIED MANNICH REACTION USING 1,3-DIOXOLANE" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 42, no. 8, 1 August 1994 (1994-08-01), pages 1676-1678, XP002059561 ISSN: 0009-2363 cited in the application the whole document ----- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2003

Date of mailing of the international search report

04/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 03/00092

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YOKOYAMA, YUKIO ET AL: "4'-Substituted-2-methyl-3-piperidinopropi ophenones" retrieved from STN Database accession no. 88:22646 XP002252004 abstract -& JP 52 095674 A (NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC., JAPAN) 11 August 1977 (1977-08-11) -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/00092

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

JP 52095674

A

11-08-1977

NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D295/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETERecherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SUMITA K ET AL: "A MODIFIED MANNICH REACTION USING 1,3-DIOXOLANE" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, Bd. 42, Nr. 8, 1. August 1994 (1994-08-01), Seiten 1676-1678, XP002059561 ISSN: 0009-2363 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/-	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YOKOYAMA, YUKIO ET AL: "4'-Substituted-2-methyl-3-piperidinopropi ophenones" retrieved from STN Database accession no. 88:22646 XP002252004 Zusammenfassung -& JP 52 095674 A (NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC., JAPAN) 11. August 1977 (1977-08-11) -----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

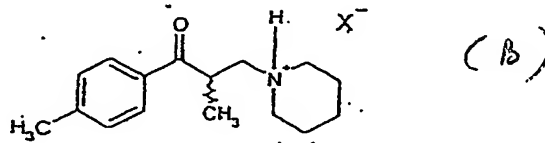
PCT/AT 03/00092

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 52095674	A	11-08-1977	KEINE

Verfahren zum Herstellen von Salzen des Tolperison

Zusammenfassung:

- 5 Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel



- 15 bei dem 4-Methylpropiophenon mit Piperidin-Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.